

氏 名	大 谷 裕
授与した学位	博 士
専攻分野の名称	医 学
学位授与番号	博乙第 4165 号
学位授与の日付	平成19年3月23日
学位授与の要件	博士の学位論文提出者 (学位規則第4条第2項該当)
学位論文題目	Suppression Effects of Human Recombinant Tissue Inhibitor of Metalloproteinases-1 (TIMP-1) on Tumor Proliferation Using <i>in Vivo</i> Treatment Model of Well-differentiated Colon Cancer Cell Line, HT29 (高分化大腸癌株HT29 <i>in vivo</i> 治療モデルにおけるHuman Recombinant Tissue Inhibitor of Metalloproteinases-1 (TIMP-1)の腫瘍増殖抑制効果の検討)
論文審査委員	教授 保田 立二 教授 許 南浩 助教授 藤原 俊義

#### 学位論文内容の要旨

高分化大腸癌株 HT29 の *in vivo* 治療モデルにおいて human recombinant TIMP-1(以下 r-TIMP-1)投与による腫瘍増殖抑制効果を検討した。高分化大腸癌株 HT29  $2 \times 10^6$  個を PBS0.1ml に suspend し、BALB/C (nu/nu, 4~6 週齢, ♀, 体重  $\approx 20$ g) の両側背部に皮下注射した。そして r-TIMP-1 群 (n=10、以下 T 群) と control 群 (n=10、以下 C 群) に分け、以下の 3 つの投与法で r-TIMP-1(2mg/kg) と PBS を投与し腫瘍径を計測した。Schedule 1: HT29 皮下注射の 2 週間後から r-TIMP-1 と PBS を 14 日間連日、1 日 2 回、12 時間おきに腹腔内注射。Schedule 2: HT29 皮下注射の 1 週間後から 1 日 2 回、14 日間連日腹腔内注射。Schedule 3: HT29 皮下注射と同時に腹腔内注射を開始し、1 日 2 回、3 週間連日投与。また各実験終了時に BALB/c を sacrifice して腫瘍を摘出し、免疫組織化学的検討も行った。また gelatinzymography、cell proliferation assay を行い r-TIMP-1 が HT29 に及ぼす効果も検討した。Schedule 1 では、腫瘍径の変化は T 群と C 群で同様な経過をとり、増殖抑制効果を確認出来なかった。Schedule 2 では、r-TIMP 投与開始から 10 日間は明らかな増殖抑制効果を認めたが、それ以降は T 群が C 群の腫瘍径の変化に近似する経過をとった。Schedule 3 では、終始明らかな増殖抑制効果を認めた。免疫染色の検討では、MMP-2 には両群間に差を認めなかったが MMP-9 では T 群で negative 例が多い傾向が認められた。また CD34 については Schedule 3 の T 群で有意に negative 例が多かった。以上の結果より r-TIMP-1 は、癌に対する分子標的学的治療において有用な薬剤となる可能性があると考えた。またこの効果は r-TIMP-1 の血管新生を抑制する効果によるところが大きいと考えた。

#### 論文審査結果の要旨

高分化大腸癌株 HT29 の BALB/C ヌードマウスの両側背部に皮下注射した治療モデルにおいて human recombinant TIMP-1 (r-TIMP-1) 投与による腫瘍増殖抑制効果を検討した。

HT29 皮下注射の 2 週間後から r-TIMP-1 を 14 日間連日、1 日 2 回投与した治療群 (T 群) では腫瘍径の変化は control 群 (C 群) と同様な経過をとり、増殖抑制効果を確認出来なかった。腫瘍注射の 1 週間後から 1 日 2 回、14 日間連日腹腔内注射群では r-TIMP-1 投与開始から 10 日間は明らかな増殖抑制効果を認めたが、それ以降は T 群が C 群の腫瘍径の変化に近似する経過をとった。HT29 皮下注射と同時に腹腔内注射を開始し、1 日 2 回、3 週間連日 r-TIMP-1 を投与すると、終始明らかな増殖抑制効果を認めた。免疫染色の検討では、r-TIMP-1 のターゲットである MMP-2 には両群間に差を認めなかったが MMP-9 と CD34 については T 群で negative 例が多い傾向が認められた。以上の結果より r-TIMP-1 は血管新生を抑制する効果により癌に対する分子標的学的治療において有用な薬剤となる可能性があると考えられる。これらの研究は固形癌治療に新しい側面を開きうることを示すもので、本研究者は博士 (医学) の学位を得る資格があると認める。